▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Depakine 300 mg/ml solution buvable

Depakine Enteric 300 mg comprimés gastro-résistants
Depakine Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants
Depakine Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée
Depakine Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée
Depakine I.V. 400 mg/4 ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Depakine 300 mg/ml solution buvable
Valproate de sodium 300 mg par 1 ml.
Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 43 mg de sodium par ml.

Depakine Enteric 300 mg comprimés gastro-résistants
Valproate de sodium 300 mg par comprimé
Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 41 mg de sodium par comprimé.

Depakine Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants
Valproate de sodium 500 mg par comprimé
Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 69 mg de sodium par comprimé.

Depakine Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée
Valproate de sodium 200 mg – Acide valproïque 87 mg (= 100 mg de valproate de sodium) par comprimé
Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 28 mg de sodium par comprimé.

Depakine Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée
Valproate de sodium 333 mg – Acide valproïque 145 mg (= 167 mg de valproate de sodium) par comprimé
Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 47 mg de sodium par comprimé.

Depakine I.V. 400 mg/4ml poudre et solvant pour solution injectable
Chaque flacon de poudre contient 400 mg valproate de sodium. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 100 mg de valproate de sodium.
Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 55 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Depakine : solution buvable
Depakine Enteric 300 – 500 : comprimés gastro-résistants
Depakine Chrono 300 – 500 : comprimés à libération prolongée
Depakine I.V. : Poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion.
Poudre : poudre blanc cassé.
Solvant : solution claire et incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Le valproate de sodium est indiqué en monothérapie dans :

- les épilepsies généralisées primaires : Grand Mal avec ou sans myoclonie; Petit Mal; épilepsie myoclonique; association Grand Mal + Petit Mal,
- les épilepsies partielles bénignes, notamment à pointes rolandiques.

- Le valproate de sodium est également efficace, en monothérapie ou en polythérapie dans :

- les épilepsies généralisées secondaires,
- les épilepsies partielles à symptomatologie simple ou complexe.

N.B. : en cas d'effet thérapeutique insuffisant lors d'une monothérapie, l'association de valproate sodique et d'un autre anticonvulsivant est indiquée.

Forme I.V.
Lorsque l'état du patient rend l'administration des formes orales temporairement impossible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Enfants de sexe féminin et femmes en âge de procréer
Le traitement par valproate doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie.
Le valproate ne doit pas être utilisé chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
Le valproate doit être prescrit et dispensé conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Le bénéfice et le risque doivent être soigneusement reconsidérés lors des évaluations régulières du traitement.
Le valproate doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace, si possible avec une forme à libération prolongée. La posologie journalière doit être répartie en deux prises minimum (voir rubrique 4.6).

Hommes
Il est recommandé que le traitement par Depakine soit initié et surveillé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Posologie

Formes orales
La posologie journalière moyenne conseillée pour le valproate sodique est de :
30 mg/kg chez le nourrisson,
20 à 30 mg/kg chez l'enfant et l'adulte.
Des doses journalières supérieures à 40 mg/kg chez le nourrisson, 35 mg/kg chez l'enfant et 30 mg/kg chez l'adulte sont rarement nécessaires en monothérapie.

L'efficacité thérapeutique est généralement observée pour des concentrations plasmatiques de l'ordre de 40 à 100 mg/litre (278 à 694 μmol/l).
Un taux sérique se maintenant au-delà de 200 mg/litre (1388 μmol/l) nécessite une réduction de la posologie.
Il est aussi recommandé de déterminer le taux sanguin si la posologie est égale ou supérieure à 50 mg/kg par jour.

Le prélèvement pour dosage sanguin de l'acide valproïque doit être pratiqué de préférence le matin avant la première prise.

1. En monothérapie de première intention :

Quel que soit l'âge, le valproate de sodium doit être introduit progressivement : dose journalière initiale d'environ 10 mg/kg, puis augmentation de 5 mg/kg tous les 2 à 3 jours de façon à atteindre la posologie optimum en une semaine environ.
Cette introduction progressive s'applique pour les différentes formes galéniques y compris la forme Chrono.

2. En association à d'autres antiépileptiques :

Le valproate est amené progressivement en 2 semaines environ jusqu'à la posologie optimale, qui est en général proche de celle utilisée en monothérapie, parfois supérieure; la dose journalière initiale également de 10 mg/kg sera aussi augmentée de 5 mg/kg tous les 2 à 3 jours.
Dès l'adjonction du valproate, on diminuera d'au moins un quart la dose des autres antiépileptiques pour 2 raisons : d'une part ceux-ci accélèrent par induction enzymatique la métabolisation et de ce fait la clearance de l'acide valproïque, et d'autre part ce dernier ralentit leur métabolisation.

3. Substitution à (ou par) d'autres antiépileptiques :

Quand le valproate est appelé à remplacer le traitement antérieur, le sevrage des autres antiépileptiques doit être progressif. La substitution s'effectue en 2 - 4 semaines avec d'autant plus de lenteur que l'épilepsie est ancienne, les crises mal contrôlées, le traitement antérieur prolongé et à base de phénobarbital, de primidone et/ou de phénytoïne.
La dose initiale de valproate sodique sera de 5 mg/kg, augmentée tous les 4 à 5 jours de 5 mg/kg pour atteindre la dose optimale en 2 à 3 semaines.
S'il fallait substituer au valproate sodique un autre antiépileptique, on procèdera par réduction - addition successive en diminuant progressivement les doses journalières de 5 à 10 mg/kg/jour tous les 2 à 3 jours.

Forme injectable I.V.

La dose quotidienne est déterminée et contrôlée individuellement par le spécialiste. La dose quotidienne dépend de l'âge et du poids corporel ; cependant, la grande variabilité individuelle de la sensibilité au valproate doit également être prise en compte. La dose quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique afin d'établir la dose efficace la plus faible pour chaque patient.

Une corrélation claire entre la dose quotidienne, la concentration sérique et l'effet thérapeutique n'a pas été démontrée. L'intervalle thérapeutique se situe généralement entre 40 et 100 mg/L (300 et 700 µmol/L). La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être envisagée en complément de la surveillance de la réponse clinique si un contrôle adéquat des convulsions n'est pas obtenu ou si des effets indésirables sont suspectés.

Adultes
Pour les patients prenant déjà du valproate qui passent d'une administration orale à une administration intraveineuse
Les patients qui sont déjà traités par voie orale par le valproate peuvent être traités avec la même dose quotidienne par perfusion répétée ou continue. Commencer l'administration intraveineuse 6 heures après la dernière prise orale (p. ex. en prévision d'une intervention chirurgicale):
- en perfusion continue sur 24 heures ;
- ou de façon divisée en 4 perfusions répétées d'une heure.

Pour les patients commençant un traitement par le valproate
Au début du traitement par Depakine, la dose recommandée est généralement de 15 mg/kg en injection intraveineuse lente pendant 3 à 5 minutes, suivie d'une perfusion continue ou répétée de 1 mg/kg/heure. La dose quotidienne recommandée est de 20 à 30 mg/kg.

Passage de l'administration intraveineuse au valproate oral
Dès l'arrêt de la perfusion, un traitement par la même dose par voie orale doit être instauré pour assurer une exposition continue. La reprise du traitement par une formulation orale doit être envisagée dès que possible. L'utilisation de valproate par voie intraveineuse pendant plus de 2 semaines n'a pas été étudiée.

Pour le traitement combiné avec le valproate, voir rubrique 4.5.

Populations particulières

Sujet âgé
Modifications des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du volume de distribution et diminution de la liaison à l'albumine plasmatique, ce qui entraîne une augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque).

Bien que la pharmacocinétique du valproate de sodium soit différente chez les personnes âgées, elle a une signification clinique limitée, car la dose doit être titrée en fonction du contrôle des crises.

Insuffisance rénale
Une diminution des doses peut s'avérer nécessaire en raison d'une augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque. Cette augmentation est liée à la diminution de l'albumine sérique et de l'excrétion urinaire des métabolites libres. Il convient d'en tenir compte et de diminuer la posologie en conséquence.
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la posologie, et chez les patients sous hémodialyse, il pourra être nécessaire de l'augmenter. Valproate est dialysable (voir la rubrique 4.9). La posologie doit être modifiée selon la surveillance clinique du patient (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Des perturbations des fonctions hépatiques incluant des insuffisances hépatiques sévères ont été décrites chez des patients traités par valproate (Cf. Sections 4.3. Contre-indications et 4.4.1. Mises en garde spéciales).

Population pédiatrique
En ce qui concerne les formes orales, les gouttes pour administration orale sont plus approprieés chez les enfants de moins de 11 ans.

Forme injectable I.V.
Pour les patients pédiatriques prenant déjà du valproate qui passent d'une administration orale à une administration intraveineuse
Les patients pédiatriques qui sont déjà traités par voie orale avec du valproate peuvent être traités avec la même dose quotidienne par perfusion répétée ou continue en commençant l'administration intraveineuse au lieu de la prise orale suivante (p. ex. en prévision d'une intervention

chirurgicale).

Pour les patients pédiatriques commençant un traitement par valproate
Chez les enfants de plus de 10 ans et les adolescents : la dose recommandée est la même que chez les patients adultes, voir rubrique Adultes ci-dessus.

Chez les enfants jusqu'à 10 ans : la dose recommandée est généralement de 20 à 30 mg/kg administrés par injection intraveineuse lente, suivie d'une perfusion continue ou répétée de 1 mg/kg de poids corporel/h, voir rubrique 5.2.

Pour une utilisation chez les enfants de moins de 3 ans, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Formes orales
Le nombre de prises sera fonction des formes galéniques utilisées :

3 à 4 prises par jour avec les formes non-retard (Depakine Solution buvable, Enteric)
1 à 2 prises par jour avec le Depakine Chrono comprimés (la libération prolongée n'est pas altérée par la sécabilité).
1 prise par jour est possible dans le cas d'épilepsie bien équilibrée avec une dose journalière de 20 à 30 mg/kg.

La dose journalière totale administrée sera la même pour ces différentes formes qui, à cette condition, peuvent être substituées les unes aux autres.

Quelle que soit la forme galénique, le valproate sodique est à administrer de préférence pendant les repas.

Les comprimés gastro-résistants (Enteric) sont à avaler sans croquer.
La solution buvable doit être diluée dans un demi-verre d'eau non gazeuse, sucrée de préférence.

N.B.:

- En cas d'arrêt définitif d'un traitement par le valproate sodique, il est recommandé de diminuer progressivement la dose journalière de 5 à 10 mg/kg/jour tous les 2 - 3 jours.
- Compte tenu du dosage et de la taille des comprimés, Depakine Enteric 500 et Depakine Chrono 500 sont réservés à l'adulte et à l'enfant de plus de 25 kg.
- En ce qui concerne le processus de libération prolongée et la nature des excipients de la formule, la matrice inerte n'est pas absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, mais elle est excrétée dans les selles après libération des substances actives.

Forme injectable I.V.
Le flacon de poudre de Depakine I.V. est à usage unique.

Depakine I.V. peut être administrée par injection intraveineuse directe lente ou en perfusion, en utilisant une ligne intraveineuse séparée, si d'autres substances doivent être perfusées.

Mise en perfusion elle doit être administrée endéans les 24 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- **Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.,**
- **Hépatite aiguë et chronique,**
- **Antécédent personnel et/ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse**
- **Porphyrie hépatique,**
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir la rubrique 4.4).
- Patients présentant des anomalies connues du cycle de l'urée (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un déficit primaire systémique en cartinine non corrigé (voir rubrique 4.4 Patients à risque d'hypocarnitinémie).
- Chez les femmes enceintes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Programme de prévention de la grossesse

Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate (voir rubrique 4.6).

Depakine est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.6).
- Chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Conditions du programme de prévention de la grossesse :

Le prescripteur doit s'assurer que :

- les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin ;
- la patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate ;
- la patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, en tant que de besoin ;
- la patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace (pour plus de détails, voir la sous-rubrique « Contraception » de cet encadré), sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;
- la patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement ;
- la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception ;
- la patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse ;
- la patiente a reçu la brochure d'information patiente ;
- la patiente a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Enfants de sexe féminin

- Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin comprennent la nécessité de contacter le médecin spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent chez l'enfant de sexe féminin qui utilise du valproate.
- Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin ayant leurs premières menstruations, reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris

l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés au valproate *in utero*.

Chez les patientes chez lesquelles les premières menstruations sont apparues, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Si le valproate est le seul traitement approprié, la nécessité d'utiliser une contraception efficace et toutes les autres conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être discutées. Tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant l'âge adulte.

Test de grossesse

Une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique), confirmé par un professionnel de santé, afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du produit pendant la grossesse.

Contraception

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent du valproate doivent utiliser une contraception efficace, sans interruption et pendant toute la durée du traitement par valproate. Ces patientes doivent recevoir une information complète sur la prévention de la grossesse, ainsi que des conseils en matière de contraception si elles n'utilisent pas de contraception efficace. Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des mesures choisies. L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en cas d'aménorrhée.

Évaluation annuelle du traitement par un médecin spécialiste

Le médecin spécialiste doit réévaluer, au moins chaque année, le traitement par valproate afin de vérifier s'il constitue toujours le traitement le plus approprié pour la patiente. Le médecin spécialiste doit discuter du *formulaire annuel d'accord de soins* au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque évaluation annuelle et doit s'assurer que la patiente a compris son contenu.

Planification de grossesse

Dans le cas de l'indication dans l'épilepsie, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.6). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître, afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

En cas de grossesse

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin de réévaluer le traitement par valproate et d'envisager des options alternatives. Les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil (voir rubrique 4.6).

Le pharmacien doit s'assurer que :

la *carte patiente* est donnée lors de chaque dispensation de valproate et que les patientes comprennent son contenu ;

les patientes sont informées de ne pas arrêter d'elles-mêmes le traitement par valproate et de contacter immédiatement un médecin spécialiste si elle envisage ou suspecte une grossesse.

Documents d'information

Afin d'aider les professionnels de santé et les patientes à éviter toute exposition fœtale au valproate, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché leur fournit des *documents d'information* visant à renforcer les mises en garde relatives à la tératogénicité et foetotoxicité du valproate et de délivrer des recommandations aux femmes en âge de procréer concernant l'utilisation de valproate, ainsi que des détails sur le programme de prévention de la grossesse. Une *carte patiente* et une *brochure d'information patiente* doivent être fournies à toutes les femmes en âge de procréer qui utilisent du valproate.

Un *formulaire annuel d'accord de soins* doit être utilisé et dûment complété et signé au moment de l'instauration du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le médecin spécialiste.

Utilisation chez les patients de sexe masculin
Une étude observationnelle rétrospective suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants dont le

père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam (voir rubrique 4.6).

Par mesure de précaution, les prescripteurs doivent informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel (voir rubrique 4.6) et discuter de la nécessité de mettre en place une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec les patients. Les situations individuelles doivent être évaluées dans chaque cas. Il est recommandé de demander conseil à un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie.

Des documents éducationnels sont disponibles pour les professionnels de santé et les patients de sexe masculin. Un guide patient doit être fourni aux patients de sexe masculin utilisant du valproate.

- La prudence s'impose en cas de diathèse hémorragique.

- Le valproate sodique manifeste *in vitro* un effet stimulant sur la réplication du HIV dans diverses lignées cellulaires infectées. Bien que la portée clinique de ces observations ne soit pas établie, la prudence s'impose lors de l'administration de cette substance à des patients atteints du SIDA.

- Lésions hépatiques graves

Conditions de survenue
Des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été rapportées exceptionnellement.

L'expérience dans l'épilepsie montre que les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans présentant une épilepsie sévère et notamment une épilepsie associée à des lésions cérébrales, un retard psychique et/ou des troubles métaboliques congénitaux comprenant des troubles mitochondriaux comme le déficit en carnitine, les troubles du cycle de l'urée, les mutations POLG (voir rubriques 4.3 et 4.4) ou des maladies dégénératives sont les plus exposés à ce risque, notamment en cas de polythérapie. Au-delà de l'âge de 3 ans, l'incidence de survenue diminue de façon significative et décroît progressivement avec l'âge. Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement.

Signes évocateurs
Le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique. En particulier, il convient de prendre en considération, notamment chez les patients à risque, 2 types de manifestations qui peuvent précéder l'ictère (voir ci-dessus « Conditions de survenue ») :

- d'une part, des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine, tels qu'asthénie, anorexie, abattement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales,
- d'autre part, une réapparition des crises épileptiques.

Il est recommandé d'informer le patient, ou sa famille s'il s'agit d'un enfant que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques.

Détection
Les tests des fonctions hépatiques doivent être pratiqués avant le début du traitement puis périodiquement pendant les six premiers mois du traitement. En cas de changements de médicaments concomitants (augmentation de doses ou ajouts) qui sont connus pour affecter le foie, une surveillance du foie doit être reprise de la manière appropriée (voir également rubrique 4.5 sur les risques de lésions hépatiques avec les salicylates, d'autres anticonvulsifs comprenant le cannabidiol).
Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents.
La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases) doit conduire à arrêter le traitement par le valproate sodique et par prudence par les dérivés salicylés qui pourraient être administrés simultanément, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique.

- Pancréatite

Des cas de pancréatite sévère, parfois d'évolution fatale, ont été très rarement rapportés.
Les jeunes enfants sont particulièrement exposés à ce risque, surtout les enfants avec antécédent d'hypersensibilité médicamenteuse.
Ce risque diminue avec l'âge.
Des crises convulsives sévères, une atteinte neurologique ou une polythérapie anticonvulsivante peuvent constituer des facteurs de risque.
Une insuffisance hépatique associée à une pancréatite augmente le risque d'issue fatale. Les patients présentant une douleur abdominale aiguë doivent subir immédiatement une évaluation médicale. En cas de pancréatite, l'administration du valproate doit être arrêtée.

- Idées et comportement suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour le valproate de sodium et l'acide valproïque. Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

- Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant la POLG. Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du

gène de l'enzyme mitochondriale polymérase Y (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.
Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophtalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (voir la rubrique 4.3).

- Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie

Lorsqu'une déficience enzymatique du cycle de l'urée est suspectée, des examens métaboliques doivent être réalisés avant l'initiation du traitement en raison du risque d'hyperammonémie associé au valproate (voir les rubriques 4.3 et 4.4 Patients à risque d'hypocarnitinémie et Lésions hépatiques graves).

- Patients à risque d'hypocarnitinémie

L'administration du valproate peut déclencher la survenue ou l'aggravation de l'hypocarnitinémie susceptible d'entraîner une hyperammoniémie (qui peut elle-même causer une encéphalopathie hyperammoniémique). D'autres symptômes comme une toxicité hépatique, une hypoglycémie hypocétosique, une myopathie (y compris une cardiomyopathie), une rhabdomyolyse et un syndrome de Fanconi ont été observés, principalement chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypocarnitinémie ou atteints d'une hypocarnitinémie pré-existante. Les patients présentant un risque accru d'hypocarnitinémie symptomatique lorsqu'ils sont traités par valproate comprennent les patients atteints des troubles métaboliques, dont des troubles mitochondriaux liés à la carnitine (voir également la rubrique 4.4 Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée et Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie), les patients à l'apport nutritionnel en carnitine altéré, âgés de moins de 10 ans ou avec une utilisation concomitante de médicaments conjugués au pivalate ou d'autres antiépileptiques.
Il convient de demander aux patients de signaler immédiatement tout signe d'hyperammoniémie comme l'ataxie, le trouble de la conscience ou les vomissements. La supplémentation en carnitine doit être envisagée lorsque des symptômes d'hypocarnitinémie sont observés.
Les patients présentant un déficit primaire systémique en carnitine et sous traitement pour l'hypocarnitinémie ne peuvent être traités par valproate uniquement si les bénéfices du traitement par valproate l'emportent sur les risques encourus par ces patients et en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Chez ces patients, la surveillance de la carnitine doit être mise en œuvre.
Les patients présentant un déficit sous-jacent en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse s'ils prennent du valproate. La supplémentation en carnitine doit être envisagée chez ces patients.
Voir également les rubriques 4.5, 4.8 et 4.9.

- Aggravation des convulsions

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, certains patients traités par valproate peuvent présenter non pas une amélioration, mais une aggravation réversible de la fréquence ou de la gravité des convulsions (notamment état de mal épileptique), voire l'apparition de nouvelles formes de convulsions. En cas d'aggravation des convulsions, il faut conseiller aux patients de consulter immédiatement leur médecin.

Précautions d'emploi

- Début et fin de traitement

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant de commencer le traitement (voir rubrique 4.3. Contre-Indications), suivi d'une surveillance périodique pendant les six premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales). Il est à souligner que, comme avec la plupart des antiépileptiques, on peut observer, notamment en début de traitement une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique. Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres. Il est généralement admis de suspendre le traitement si les transaminases dépassent de trois fois la limite normale supérieure.
Il pourra être repris à la posologie minimale efficace après la normalisation du taux des transaminases. Si, dans ces conditions, ce taux augmente à nouveau et atteint une valeur égale ou supérieure à trois fois la normale, il est conseillé d'arrêter définitivement le traitement. Cet arrêt consécutif à l'augmentation des transaminases se fera progressivement et la posologie sera diminuée en ± 1 semaine selon l'importance de la dose quotidienne administrée. Le choix de l'antiépileptique de substitution sera laissé à l'appréciation du médecin en fonction du type d'épilepsie.

- Enfants de moins de 3 ans

Chez les enfants de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate sodique qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie ou de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge (voir rubrique 4.4 Lésions hépatiques sévères et voir également rubrique 4.5).
Chez ces enfants de moins de 3 ans, la prescription simultanée de dérivés salicylés doit être évitée compte-tenu du risque d'hépatotoxicité (voir également rubrique 4.5).

- Coagulation et temps de saignement

Un examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, ainsi qu'avant une intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés (voir rubrique 4.8. Effets indésirables).

- Insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal, il peut être nécessaire de diminuer la posologie. L'évaluation des concentrations plasmatiques pouvant être difficilement interprétable, la posologie sera ajustée en fonction de l'effet clinique observé.

- Pancréatite

Des cas exceptionnels de pancréatite ont été rapportés ; par conséquent les patients souffrant de douleurs abdominales aiguës doivent subir immédiatement une évaluation médicale. En cas de pancréatite, l'administration du valproate doit être arrêtée.

- Problèmes immunologiques

Bien que le valproate de sodium soit reconnu comme n'entraînant qu'exceptionnellement des manifestations d'ordre immunologique, son utilisation chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé, devra être pesée en fonction de la balance bénéfice/risque.

- Diabète

Chez les diabétiques sous valproate, certains métabolites de l'acide valproïque peuvent fausser l'interprétation des tests de cétonurie, en donnant de faux positifs.

- Prise de poids

Dès le début du traitement, il faut informer le patient du risque de prise de poids et des mesures appropriées sont à instaurer pour le réduire.

- Agents carbapénèmes

L'utilisation concomitante d'acide valproïque/de valproate de sodium et de carbapénèmes est déconseillée (voir rubrique 4.5).

- Les patients présentant un déficit sous-jacent en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse s'ils prennent du valproate.

- Alcool

La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement au valproate.

- Produits contenant des œstrogènes

L'utilisation concomitante avec des produits contenant des œstrogènes, notamment des contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, pourrait potentiellement entraîner une réduction de l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.5). Les médecins prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (maitrise des crises ou des troubles de l'humeur) en cas d'initiation ou d'arrêt de la prise de produits contenant des œstrogènes. À l'inverse, le valproate n'entraîne pas de réduction de l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

- Réactions indésirables cutanées sévères et angiocœdème

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), un érythème polymorphe et un angio-œdème ont été rapportées en lien avec un traitement par valproate. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de manifestations cutanées graves et doivent être surveillés étroitement. Si des signes de réactions indésirables cutanées sévères ou d'angiocœdème sont observés, une évaluation rapide est nécessaire et le traitement doit être interrompu si le diagnostic de réactions indésirables cutanées sévères ou d'angiocœdème est confirmé.

- Excipients

Toutes les formes de Depakine contiennent du sodium :

Depakine 300 mg/ml solution buvable
Ce médicament contient 43 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 2,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Depakine Enteric 300 mg comprimés gastro-résistants
Ce médicament contient 41 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 2,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Depakine Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants
Ce médicament contient 69 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 3,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Une dose quotidienne de ce produit supérieure à 4500 mg équivaut à 22% ou plus de l'apport quotidien maximum de sodium recommandé par l'OMS. Depakine Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants est considéré comme riche en sodium. Cela devrait être particulièrement pris en compte pour ceux qui suivent un régime à faible teneur en sel (sodium).

Depakine Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée
Ce médicament contient 28 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Depakine Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée
Ce médicament contient 47 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 2,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Depakine I.V. 400 mg/4 ml poudre et solvant pour solution injectable
Ce médicament contient 55 mg de sodium par 4 ml, ce qui équivaut à 2,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

- Forme injectable I.V.

Depakine I.V. ne sera pas administré par la même voie de perfusion que d'autres substances perfusées au même moment.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effets du valproate sur les autres médicaments

- ***Neuroleptiques, IMAO, antidépresseurs, et benzodiazépines***
Depakine peut potentialiser l'effet d'autres neuropsychotropes, tels que neuroleptiques, IMAO, antidépresseurs tricycliques et benzodiazépines suscitant une surveillance clinique et une adaptation éventuelle du traitement.

- ***Lithium***
Depakine n'a aucune influence sur les taux sériques de lithium.

- ***Phénobarbital***
Depakine augmente les concentrations plasmatiques du phénobarbital (inhibition du catabolisme hépatique) avec survenue de sédation, le plus souvent chez les enfants. Une surveillance clinique est donc recommandée pendant les 15 premiers jours de l'association avec réduction immédiate des doses de phénobarbital dès l'apparition de signes de sédation, et contrôle éventuel des taux plasmatiques du phénobarbital.

- ***Primidone***
Depakine augmente les taux plasmatiques de primidone avec majoration de ses effets indésirables (sédation). Après usage prolongé, cette interaction cesse.
Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la primidone plus particulièrement au début de l'association.

- ***Phénytoïne***
Depakine diminue les concentrations plasmatiques totales de phénytoïne. Il augmente surtout la fraction libre de phénytoïne, pouvant entraîner des signes de surdosage (le valproate déplace la phénytoïne de ses sites de fixation protéique plasmatiques et ralentit son catabolisme hépatique). Une surveillance clinique est donc recommandée. En cas de dosage plasmatique de phénytoïne, c'est surtout la forme libre qui doit être prise en compte.

- ***Carbamazépine***
Une toxicité clinique a été rapportée en cas d'association de valproate et de carbamazépine puisque le valproate peut potentialiser la toxicité de la carbamazépine. Une surveillance clinique est donc recommandée tout particulièrement en début de traitement par l'association et la posologie sera éventuellement ajustée.

- ***Lamotrigine***
Depakine diminue le métabolisme de la lamotrigine et augmente de près de 2 fois sa demi-vie moyenne. Cette interaction peut entraîner une toxicité augmentée de la lamotrigine, plus précisément un érythème grave. C'est pourquoi un suivi clinique est recommandé et que la posologie doit être adaptée (diminuée) si nécessaire.

- ***Zidovudine***
Le valproate peut augmenter la concentration plasmatique de zidovudine avec majoration des risques de toxicité de celle-ci.

- ***Olanzapine***
L'acide valproïque peut diminuer la concentration plasmatique de l'olanzapine.

- ***Rufinamide***
L'acide valproïque peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques du rufinamide. Cette augmentation dépend de la concentration d'acide valproïque. La prudence est de mise, surtout chez les enfants, vu que cet effet est plus important dans cette population.

- ***Felbamate***

L'acide valproïque peut réduire à 16 % la clairance moyenne de felbamate.

- ***Propofol***

L'acide valproïque peut provoquer une augmentation du taux de propofol dans le sang. En cas d'utilisation concomitante avec le valproate, il faut envisager de réduire la dose de propofol.

- ***Nimodipine***

Chez les patients traités simultanément par valproate de sodium et nimodipine, l'exposition à la nimodipine peut se voir augmentée de 50%. Dès lors, il y a lieu de diminuer la dose de nimodipine en cas d'hypotension.

Effets des autres médicaments sur le valproate

Les antiépileptiques avec effet inducteur enzymatique (notamment ***phénytoïne***, ***phénobarbital***, ***carbamazépine***) diminuent les concentrations sériques d'acide valproïque.
En cas d'association, adapter le traitement en fonction de la réponse clinique et des taux sanguins.

Les taux sériques des métabolites de l'acide valproïque peuvent augmenter en cas d'usage concomitant de **phénytoïne** ou de **phénobarbital**. C'est pourquoi les patients qui sont également traités par l'un de ces deux médicaments doivent être surveillés étroitement en ce qui concerne les signes et symptômes d'hyperammoniémie.

L'association de ***felbamate*** et de valproate diminue de 22 % à 50 % la clairance de l'acide valproïque d'où une augmentation de la concentration sérique d'acide valproïque. Une surveillance des taux plasmatiques de valproate est nécessaire.

La ***méfloquine*** augmente le métabolisme du valproate et possède par ailleurs un effet convulsivant, d'où un risque de survenue de crises épileptiques en cas d'association.

L'administration concomitante de valproate et de ***produits ayant une fixation protéique importante*** (***salicylés, phénylbutazone, acides gras***) peut entraîner une élévation des taux sériques libres d'acide valproïque.

En cas de traitement par les **anticoagulants antagonistes de la vitamine K**, une surveillance accrue du taux de prothrombine devra être effectuée.

La prise concomitante de ***cimétidine*** ou d'***érythromycine*** est susceptible d'augmenter les taux sériques d'acide valproïque (diminution de son métabolisme hépatique). Les données manquent encore pour savoir si une telle interaction avec l'érythromycine survient ou non avec d'autres macrolides.

Une interaction entre le ***clonazepam*** et le valproate a été évoquée. Toutefois, elle n'a pas été démontrée et son mécanisme élucidé. Une certaine

prudence est donc de rigueur en cas d'une telle association.

Agents carbapénèmes : Une diminution des taux sanguins d'acide valproïque a été rapportée en cas d'administration simultanée d'agents carbapénèmes, aboutissant à une diminution de 60-100 % du taux d'acide valproïque en environ deux jours. En raison du déclenchement rapide et du degré de cette diminution, la co-administration d'agents carbapénèmes à des patients stabilisés par l'acide valproïque est considérée comme non raisonnable et doit donc être évitée (voir rubrique 4.4). Si un traitement avec ces antibiotiques ne peut pas être évité, un suivi précis des taux sanguins d'acide valproïque est nécessaire.

La **rifampicine** peut diminuer les taux sanguins d'acide valproïque entraînant un manque d'efficacité thérapeutique. Il peut dès lors être nécessaire d'adapter les doses de valproate en cas de co-administration avec de la rifampicine.
Inhibiteurs de la protéase
Les inhibiteurs de la protéase tels que le lopinavir et le ritonavir abaissent les taux plasmatiques du valproate lorsqu'ils sont administrés en concomitance.

Cholestyramine
Lorsqu'ils sont administrés en concomitance, la cholestyramine peut provoquer une diminution des taux plasmatiques du valproate.

Produits contenant des œstrogènes, notamment les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes
Les œstrogènes sont des inducteurs des isoformes de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) impliqués dans la glucuronidation du valproate et peuvent entraîner une augmentation de la clairance du valproate, qui entraînerait à son tour une réduction de la concentration sérique du valproate et une réduction potentielle de l'efficacité du valproate (voir rubrique 4.4). Il convient d'envisager une surveillance des taux sériques de valproate.
À l'inverse, le valproate n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes ; par conséquent, le valproate n'entraîne pas de réduction de l'efficacité des agents œstroprogestatifs chez les femmes recevant une contraception hormonale.

Métamizole : Lorsqu'il est administré en association, le métamizole peut diminuer les taux sériques du valproate, ce qui peut potentiellement entraîner une diminution de l'efficacité clinique du valproate. Les médecins prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (maîtrise des convulsions ou des troubles de l'humeur) et envisager une surveillance des taux sériques de valproate, le cas échéant.

Autres interactions

Risque de lésions hépatiques
L'utilisation concomitante de salicylates doit être évitée chez les enfants de moins de 3 ans en raison du risque de toxicité hépatique (voir rubrique 4.4)
L'utilisation concomitante de valproate et de plusieurs traitements anticonvulsifs augmente le risque de lésion hépatique, surtout chez les jeunes enfants (voir rubrique 4.4).
L'utilisation concomitante avec du cannabidiol augmente l'incidence de l'élévation d'enzymes transaminases. Dans des essais cliniques chez des patients de tous âges recevant en même temps du cannabidiol à des doses allant de 10 à 25 mg/kg et du valproate, des augmentations d'ALAT de plus de 3 fois la limite supérieure à la normale ont été rapportées chez 19 % des patients. Une surveillance du foie appropriée doit être réalisée lorsque le valproate est utilisé en même temps que d'autres anticonvulsifs possédant une hépatotoxicité potentielle, y compris le cannabidiol, et des réductions ou un arrêt de dose doivent être envisagés en cas d'anomalies significatives des paramètres hépatiques (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de valproate et de ***topiramate*** ou d'***acétazolamide*** a été associée à une encéphalopathie et/ou une hyperammoniémie. Les patients recevant ces deux médicaments devront être attentivement surveillés pour déceler des signes et symptômes éventuels d'encéphalopathie hyperammoniémique.

Quétiapine
L'administration concomitante de valproate et de quétiapine peut renforcer le risque de neutropénie/leucopénie.

Il existe une majoration par le valproate de l'effet sédatif de l'alcool.

Vu que le valproate est principalement éliminé par les reins et en partie sous la forme de corps cétoniques (ketone bodies), un test de dosage des corps cétoniques peut provoquer des résultats faussement positifs chez des patients diabétiques.

Médicaments conjugués au pivalate
L'administration concomitante de valproate et de médicaments conjugués au pivalate (comme le céfditoren pivoxil, l'adéfovir dipivoxil, le pivmécillinam et la pivampicilline) doit être évitée en raison du risque accru de déplétion en carnitine (voir rubrique 4.4. Patients à risque d'hypocarnitinémie). Les patients chez lesquels l'administration concomitante ne peut être évitée doivent être attentivement surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'hypocarnitinémie.

Méthotrexate
Certains rapports décrivent une diminution significative des taux sériques de valproate après administration de méthotrexate, avec apparition de convulsions. Les prescripteurs doivent surveiller la réponse clinique (contrôle des crises ou contrôle de l'humeur) et envisager de surveiller les taux sériques de valproate, le cas échéant.

Clozapine
Le traitement concomitant par valproate et clozapine peut augmenter le risque de neutropénie et de myocardite induite par la clozapine. Si l'utilisation concomitante de valproate et de clozapine est nécessaire, une surveillance attentive de ces deux effets est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et femmes en âge de procréer

- Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Femmes en âge de procréer
Produits contenant des œstrogènes
Les produits contenant des œstrogènes, notamment les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes, peuvent entraîner une augmentation de la clairance du valproate, qui entraînerait à son tour une réduction de la concentration sérique du valproate et une réduction potentielle de l'efficacité du valproate (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Tératogénicité et effets sur le développement suite à une exposition *in utero*

Si une grossesse est envisagée

Dans le cas de l'indication dans l'épilepsie, chez les femmes envisageant une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives. Tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée (voir rubrique 4.4). Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître afin de l'aider à prendre une décision éclairée concernant son projet familial.

Femmes enceintes

Le valproate utilisé dans le traitement de l'épilepsie est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En cas de grossesse chez une femme utilisant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un médecin spécialiste afin d'envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives.
Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voires fatales pour la mère et l'enfant à naître.

Si, en cas de situations exceptionnelles, malgré les risques connus associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, et après évaluation attentive des traitements alternatifs, le valproate devait absolument être maintenu pour contrôler l'épilepsie chez une femme enceinte, il est recommandé :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir la posologie quotidienne en plusieurs doses plus petites au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable aux autres formulations afin d'éviter les pics plasmatiques (voir rubrique 4.2).

Toutes les patientes dont la grossesse a été exposée au valproate ainsi que leurs partenaires doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et recevoir des conseils concernant la grossesse exposée. Une surveillance prénatale spécialisée doit être instaurée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'apparition d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.

Risque lié à l'exposition au valproate pendant la grossesse
Chez les femmes, le valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, incluant d'autres antiépileptiques, est fréquemment associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles montrent un risque accru de malformations congénitales majeures et de troubles du développement neurologique avec le valproate en monothérapie et en polythérapie, par rapport à la population non exposée au valproate.
Il a été prouvé que le valproate traverse la barrière placentaire, tant chez les espèces animales que chez les humains (voir rubrique 5.2).
Chez l'animal : des effets tératogènes ont été mis en évidence chez les souris, les rats et les lapins (voir rubrique 5.3).

Dans les études précliniques, une diminution du poids fœtal liée à la dose a été démontrée chez les animaux exposés au valproate in utero par rapport aux animaux non exposés (voir section 5.3).

Malformations congénitales suite à une exposition in utero
Une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) a montré que l'incidence des malformations congénitales majeures chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse était d'environ 11 %. Ceci est supérieur au risque de malformations majeures dans la population générale (environ 2-3 %).
Le risque de malformations congénitales majeures chez les enfants après une exposition *in utero* à une polythérapie antiépileptique incluant le valproate est plus élevé que celui de la polythérapie antiépileptique sans valproate. Ce risque est dose-dépendant avec le valproate en monothérapie, et les données disponibles suggèrent qu'il est dose-dépendant avec le valproate en polythérapie. Cependant, aucune dose seuil excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales, des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner une déficience auditive ou une surdité en raison de malformations auriculaires et/ou nasales (effet indésirable) et/ou d'une toxicité directe sur la fonction auditive. Des cas de surdité ou de déficience auditive unilatérale et bilatérale ont été décrits. Cependant, les résultats n'ont pas été rapportés pour tous les cas. Lorsque les résultats ont été rapportés, la majorité des cas ne se sont pas rétablis.

L'exposition in utero au valproate peut entraîner des malformations oculaires (notamment des colobomes et une microphtalmie), qui ont été rapportées conjointement à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la capacité visuelle.

Troubles du développement neurologique suite à une exposition in utero
Les données mettent en évidence que le valproate peut entraîner des effets néfastes sur le développement mental et physique chez les enfants exposés *in utero*. Le risque de troubles du développement neurologique (y compris l'autisme) semble dose-dépendant lorsque le valproate est utilisé en monothérapie, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose seuil excluant ce risque. Lorsque le valproate est administré en polythérapie avec d'autres médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, les risques de troubles du développement neurologique des enfants étaient également accrus de manière significative par rapport aux risques que présentent les enfants de la population

générale ou ceux nés de mères épileptiques non traitées.
La période à risque pendant la grossesse n'est pas connue avec certitude, mais la possibilité que le risque concerne toute la grossesse ne peut être exclue.

Lorsque le valproate est administré en monothérapie, des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que parole et marche tardives, capacités intellectuelles diminuées, capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles issues d'une étude basée sur la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations non exposées de l'étude.

Les données disponibles issues d'une autre étude basée sur la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de développer un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) (environ 1,5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations non exposées de l'étude.

Petit pour l'âge gestationnel suite à une exposition in utero
Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque plus élevé de naître petit pour l'âge gestationnel (PAG, défini comme un poids de naissance inférieur au 10ème percentile corrigé pour l'âge gestationnel et stratifié par sexe) chez les enfants exposés *in utero* au valproate par rapport aux enfants non exposés ou exposés à la lamotrigine. Un PAG a été observé chez environ 11-15% des enfants exposés *in utero* au valproate, chez 8-9% des enfants exposés à la lamotrigine, et chez 5-10% des enfants non exposés.
Les données disponibles chez l'homme ne permettent pas de conclure sur un éventuel effet dose-dépendant.

Risque chez le nouveau-né

- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Par conséquent, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Hommes et risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception

Une étude observationnelle rétrospective conduite dans 3 pays nordiques suggère une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de père traité par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, comparativement à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie, avec un Hazard Ratio (HR) ajusté de 1,50 (IC à 95 % : 1,09-2,07). Le risque cumulé ajusté de TND était compris entre 4,0 % et 5,6 % dans le groupe valproate contre 2,3 % à 3,2 % dans le groupe composite lamotrigine/ lévétiracétam. Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour étudier les associations avec des sous-types spécifiques de TND. Les limites de l'étude incluaient un facteur potentiel de confusion lié à l'indication et des différences dans la durée de suivi des groupes d'exposition. La durée moyenne de suivi des enfants du groupe valproate était comprise entre 5,0 et 9,2 ans contre 4,8 et 6,6 ans pour les enfants du groupe lamotrigine/ lévétiracétam. Il existe donc un risque augmenté de TND chez les enfants nés de père traité par valproate dans les 3 mois précédant la conception, cependant le lien de causalité avec valproate n'est pas confirmé. De plus, l'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants nés d'hommes ayant arrêté valproate plus de 3 mois avant la conception (c'est-à-dire permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).
Par mesure de précaution, le prescripteur doit informer les patients de sexe masculin de ce risque potentiel et discuter de la nécessité d'envisager une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement par valproate et au moins 3 mois après l'arrêt du valproate.
Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être régulièrement réévalué par le prescripteur afin de déterminer si valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient. Pour les patients de sexe masculin prévoyant de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec les patients. Les situations individuelles doivent être évaluées dans chaque cas. Il est recommandé de demander conseil à un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie si nécessaire.

Allaitement
Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1% et 10% des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (voir rubrique 4.8).
La décision de suspendre l'allaitement ou de suspendre le traitement par /ne pas utiliser Depakine doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). L'administration du valproate peut également nuire à la fertilité chez l'homme (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, les troubles de la fertilité sont réversibles au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Un nombre limité de cas rapportés suggère qu'une forte réduction de la dose est susceptible d'améliorer la fonction de fertilité. Cependant, dans certains autres cas, la réversibilité de l'infertilité masculine était

inconnue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention du patient doit être attirée sur le risque de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine notamment si des effets secondaires neurologiques (somnolence, …) surviennent (cf. rubrique 4.8. Effets indésirables).
Il convient d'avertir le patient du risque de somnolence particulièrement en cas de polythérapie anticonvulsivante ou d'association avec les benzodiazépines (cf. rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; Rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; Très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections congénitales et troubles du développement
Voir rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement ».

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : Nausées*

Fréquent : vomissements, anomalies des gencives (principalement hyperplasie des gencives), stomatite, douleurs abdominales hautes et diarrhées apparaissent fréquemment chez certains patients en début de traitement, mais disparaissent habituellement après quelques jours sans nécessiter l'arrêt du traitement.

* Observées aussi quelques minutes après injection intraveineuse avec résolution spontanée après quelques minutes.

Peu fréquent : une pancréatite, parfois d'évolution fatale, a été rapportée (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires
Fréquent : lésion hépatique (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Affections du système nerveux
Très fréquent : tremblements

Fréquent : affections extrapyramidales qui peuvent être irréversibles, stupeur*, somnolence, convulsions*, atteinte de la mémoire, céphalées, nystagmus, des étourdissements peuvent apparaître quelques minutes après une injection intraveineuse et disparaître spontanément après quelques minutes.

Peu fréquent : coma*, encéphalopathie, léthargie (voir ci-dessous), parkinsonisme réversible, ataxie, paresthésie, aggravation des convulsions, vertiges (en cas d'injection intraveineuse, les vertiges peuvent survenir en quelques minutes ; cet effet disparaît généralement de lui-même en quelques minutes).

Rare : démence réversible associée à une atrophie cérébrale réversible, troubles cognitifs, diplopie.

* Stupeur et léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire/une encéphalopathie ; ils sont apparus isolés ou étaient associés à une augmentation de la survenue de convulsions en cours de traitement et ils ont diminué à l'arrêt du traitement ou après réduction de la posologie. Ces cas ont été le plus souvent rapportés en polythérapie (notamment avec le phénobarbital ou le topiramate) ou après une augmentation soudaine des doses de valproate.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : effusion pleurale (éosinophilique)

Affections hématologiques et du système lymphatique
Fréquent : anémie, thrombocytopénie fréquente (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Peu fréquent : pancytopénie, leucopénie.
Rare : insuffisance médullaire, y compris aplasie pure des globules rouges.
Agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose.

Affections du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : Hyponatrémie

Prise de poids*
*Une prise de poids doit être suivie attentivement vu qu'elle peut être un facteur de risque pour le développement d'un syndrome des ovaires polykystiques (voir rubrique 4.4).

Rare :
Hyperammoniémie (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Une hyperammoniémie isolée et modérée sans anomalie des tests hépatiques peut être observée et ne doit pas faire interrompre le traitement. Une

hyperammoniémie associée à des symptômes neurologiques a également été rapportée. Dans de tels cas, des investigations supplémentaires doivent être réalisées (voir les rubriques 4.3 et 4.4 Troubles du cycle de l'urée et risque d'hyperammoniémie et Patients à risque d'hypocarnitinémie).

Fréquence indéterminée : hypocarnitinémie (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Obésité

Il a été rapporté une réduction de la densité minérale osseuse, de l'ostéopénie, de l'ostéoporose et des fractures chez des patients sous traitement à long terme par le valproate de sodium. Le mécanisme par lequel le valproate de sodium affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Des cas de déficit en carnitine ont été rapportés après la prise d'acide valproïque. Ce déficit se traduit principalement par de la fatigue, de la faiblesse et une myalgie. Si ces symptômes apparaissent, il faut penser à un déficit en carnitine induit par l'acide valproïque.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent : hypersensibilité, alopécie transitoire et/ou dose-dépendante, anomalies au niveau des ongles et du lit de l'ongle.

Peu fréquent : angio-œdème, éruption cutanée, anomalies des cheveux (telles que texture anormale du cheveu, modification de la couleur des cheveux, pousse anormale des cheveux).

Rare : nécrolyse toxique épidermique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS).

Indéterminée : hyperpigmentation.

Affections musculosquelettiques et systémiques
Peu fréquent : diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures chez des patients sous traitement à long terme par le valproate de sodium. Le mécanisme par lequel le valproate de sodium influence le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Rare : lupus systémique érythémateux (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4.2)

Affections endocriniennes
Peu fréquent : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), hyperandrogénisme (hirsutisme, virilisme, acné, chute de cheveux selon le schéma typiquement masculin et/ou androgène accru).

Rare : hypothyroïdie (voir rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquent : dysménorrhée
Peu fréquent : aménorrhée
Rare : stérilité masculine (voir rubrique 4.6), ovaires polykystiques

Affections psychiatriques
Fréquent : état de confusion, hallucinations, agression*, agitation*, troubles de l'attention*.
Rare : comportement anormal*, hyperactivité psychomotrice*, troubles de l'apprentissage*.

* Ces effets indésirables sont principalement observés dans la population pédiatrique.

Affections vasculaires
Fréquent : hémorragie
Peu fréquent : vasculite

Investigations
Fréquent : prise de poids*
Rare : diminution des facteurs de coagulation (au moins un), tests de coagulation anormaux (tels que temps de prothrombine augmenté, augmentation du temps de thromboplastine partielle activée, augmentation du temps de thrombine, allongement du RIN) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement), déficit en biotine/déficit en biotinidase.
Fréquence indéterminée : anomalie de Pelger-Huët acquise*
* Une anomalie de Pelger-Huët acquise a été rapportée dans des cas avec et sans syndrome myélodysplasique.

* La prise de poids doit être surveillée attentivement vu qu'il s'agit d'un facteur de risque du syndrome des ovaires polykystiques (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Certains autres effets biologiques ont été observés sous forme d'élévation de certaines enzymes : SGOT, SGPT, LDH, phosphatases alcalines, amylase. Ces modifications biologiques pouvant être dose-dépendantes et transitoires, on contrôlera leur évolution et on adaptera le traitement (réduction de posologie ou suppression) en fonction de cette évolution et de l'importance des modifications (par ex. suspension du traitement si les transaminases hépatiques dépassent de trois fois la limite normale supérieure).

Affections du rein et des voies urinaires
Fréquent : incontinence urinaire
Peu fréquent : insuffisance rénale.
Rare : énurésie, néphrite tubulo-interstitielle, syndrome de Fanconi réversible. Le mode d'action n'est toutefois pas clarifié à ce jour.

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Fréquent : surdité

Troubles généraux et anomalies au site d'injection
Peu fréquent : hypothermie, œdème périphérique non sévère.

Population pédiatrique
Le profil de sécurité du valproate dans la population pédiatrique est comparable à celui des adultes, mais certains effets indésirables sont plus sévères ou principalement observés dans la population pédiatrique. Il existe un risque particulier d'atteinte du foie grave chez les nourrissons et les jeunes enfants, surtout chez ceux âgés de moins de 3 ans. Les jeunes enfants sont également particulièrement exposés au risque de pancréatite.

Ces risques diminuent avec l'âge (voir rubrique 4.4). Les affections psychiatriques, telles qu'agressivité, agitation, perturbation de l'attention, comportement anormal, hyperactivité psychomotrice et troubles de l'apprentissage, sont principalement observées dans la population pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Signes et symptômes
Divers tableaux cliniques peuvent être observés, depuis une symptomatologie modérée (somnolence, sédation...) jusqu'à l'intoxication sévère avec coma, hypotonie musculaire, hypotension, hyporéflexie, myosis, diminution des fonctions respiratoires, acidose métabolique, hypotension et choc/collapsus respiratoire.

Des décès sont survenus dans le cadre de surdosages massifs ; néanmoins, le pronostic de ces intoxications est généralement favorable.

Chez l'enfant, le symptôme le plus fréquemment rencontré en cas de surdosage modéré est la somnolence.

Les symptômes peuvent toutefois être variables et des crises convulsives ont été rapportées, associées à des taux plasmatiques très élevés. Des cas d'hypertension intracraniale relatifs à un oedème cérébral ont été rapportés.

La présence de sodium dans les formulations de valproate peut provoquer une hypernatrémie en cas de surdosage.

Les taux plasmatiques ou sériques ne sont pas nécessairement corrélés avec les signes d'intoxication.

Prise en charge
La prise en charge hospitalière du surdosage est symptomatique : lavage gastrique utile dans les 10 à 12 heures après l'ingestion ; surveillance cardio-respiratoire.
En cas de surdosage massif, exsanguino-transfusion et hémodialyse ont été pratiquées avec succès, sachant que la fraction libre dialysable est d'environ 10 %.
La naloxone a été utilisée avec succès dans quelques cas isolés.
Lorsque la phase aiguë de l'intoxication est résolue, le traitement par le valproate sera réinstauré à la dose minimale efficace de façon à éviter le risque de status épileptique.
En cas de surdosage du valproate entraînant une hyperammoniémie, de la carnitine peut être administrée par voie IV pour tenter de normaliser les taux d'ammoniac.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique, Code ATC : N03AG01.

Mode d'action
L'action du valproate de sodium paraît liée à un renforcement des activités de type gaba-ergique au niveau cérébral. La forme active du valproate sodique administré par voie I.V. ou orale est l'acide valproïque.

Efficacité et sécurité clinique
Le valproate sodique est un antiépileptique non azoté, actif dans des types très variés de crises convulsives.
Bien que des études randomisées en double aveugle, n'aient pas été réalisées, dans des études publiées, prospectives et rétrospectives en ouvert, le valproate IV s'est montré efficace pour résoudre le Status Epilepticus chez les patients pour lesquels antérieurement, les traitements conventionnels tels que benzodiazépines et phénitoïne ont échoué.
Dans les études cliniques publiées, un taux d'efficacité satisfaisant a été obtenu par bolus de 15mg/kg chez l'adulte et de 20mg/kg chez les patients pédiatriques de pas plus de 10 minutes, suivi de 1mg/kg/h, si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, la biodisponibilité sanguine de l'acide valproïque est proche
De 100 %, quelle que soit la forme galénique administrée.

Distribution
Transfert placentaire (voir rubrique 4.6)
Le valproate traverse la barrière placentaire chez les espèces animales et chez les humains.

- Chez les espèces animales, le valproate traverse le placenta de façon comparable aux humains.
- Chez les humains, plusieurs publications ont évalué la concentration de valproate dans le cordon ombilical des nouveau-nés lors de l'accouchement. La concentration sérique du valproate dans le cordon ombilical, représentant celle du fœtus, était similaire ou légèrement supérieure à celle des mères.

La fixation protéique, essentiellement albuminique, est dose-dépendante et saturable. Pour des concentrations totales plasmatiques de 40 à 100 mg/l en acide valproïque, la fraction libre est en général de 5 à 15 %. Chez l'insuffisant rénal, la proportion de fraction libre tend à augmenter par réduction du taux d'albumine et par conséquent des sites de fixation disponibles.

Le pic sérique est atteint, à jeun, en moyenne 1 heure après ingestion de la forme buvable (solution buvable), 3 à 4 heures après les formes gastro-résistantes et 5 à 7 heures après la forme à libération prolongée. Ces délais peuvent être retardés de 2 à 4 heures lors d'ingestion en cours de repas. Lors d'un traitement chronique, l'obtention d'un taux sérique stable demande en moyenne 2 jours pour les formes non retard (Depakine Solution buvable, Enteric) et 4 jours environ pour la forme à libération progressive (Depakine Chrono comprimés à libération prolongée).

L'acide valproïque pénètre dans le liquide céphalo-rachidien, le système nerveux central, le placenta, à des taux correspondant environ au dixième du taux sanguin global.

Biotransformation
L'acide valproïque est fortement métabolisé par le foie (glucuronoconjugaison, bêta- et oméga-oxydation). Plus de 10 métabolites sont connus dont quelques-uns ont, chez l'animal, des propriétés anti-convulsivantes.
La voie principale de biotransformation du valproate est la glucuronidation (env. 40 %) et s'effectue principalement via UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7.

Il existe un cycle entéro-hépatique.

Élimination
Le temps de demi-vie, identique pour toutes les formes, va de 8 à 22 heures avec une moyenne de 12 heures.
L'excrétion s'effectue principalement par voie rénale : 70 % sous forme de glucuronide et ± 7% sous forme d'acide valproïque inchangé. Les voies respiratoires et fécales assurent le reste de l'excrétion.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques
Le valproate sodique n'est pas inducteur des enzymes contenues dans le réticulum endoplasmique hépatique, il n'accélère pas de ce fait sa propre dégradation, ni celle d'autres substances, telles que les oestroprogestatifs et les antivitamines K.

Interaction avec des produits contenant des œstrogènes
Une variabilité interindividuelle a été observée. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour établir une relation PK-PD solide provenant de cette interaction PK.

Populations spéciales
Patients pédiatriques
Chez les enfants âgés de plus de 10 ans et les adolescents, les clairances du valproate sont similaires à celles rapportées chez les adultes. Chez les patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans, la clairance systémique du valproate varie avec l'âge. Chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge de 2 mois, la clairance du valproate est diminuée par rapport à celle des adultes, et est la plus faible juste après la naissance. Une revue de la littérature scientifique a mis en évidence que la variabilité de la demi-vie du valproate chez les nourrissons de moins de deux mois était considérable, allant de 1 à 67 heures. Chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, la clairance du valproate est 50 % plus élevée que chez les adultes.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Le valproate ne s'est pas révélé mutagène pour les bactéries ou lors du test *in vitro* du lymphome chez la souris et n'a pas non plus induit de réparation de l'ADN dans les cultures primaires d'hépatocytes de rat. Cependant, des résultats contradictoires ont été observés *in vivo* aux doses tératogènes selon les méthodes d'administration. Le valproate n'a induit aucune aberration chromosomique dans la moelle osseuse du rat et n'a provoqué aucun effet létal dominant chez les souris après une administration orale, voie d'administration privilégiée chez les humains. L'injection intrapéritonéale de valproate a augmenté le nombre de cassures de brins d'ADN et de lésions chromosomiques chez les rongeurs. De plus, une augmentation des échanges de chromatides sœurs chez les patients épileptiques exposés au valproate par rapport aux sujets sains non traités a été rapportée dans des études publiées. Des résultats conflictuels ont toutefois été obtenus en comparant les données relatives aux patients épileptiques traités par valproate à celles de patients épileptiques non traités. La pertinence clinique de ces résultats en matière d'ADN et de chromosomes n'est pas connue.
Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de carcinogénicité.

Toxicité reproductive
Le valproate a induit des effets tératogènes (malformations affectant plusieurs systèmes d'organes) chez la souris, le rat et le lapin.
Chez les souris, les rats et les lapins, l'exposition *in utero* au valproate a induit une diminution du poids fœtal liée à la dose, un retard de croissance intra-utérin et une réduction de la longueur vertex-coccyx par rapport aux animaux non exposés.
Les études effectuées chez l'animal ont montré qu'une exposition *in utero* au valproate entraîne des modifications morphologiques et fonctionnelles du système auditif chez les rats et les souris.
Des troubles comportementaux ont été rapportés chez les descendants de première génération après une exposition *in utero* chez la souris et chez le rat. Certains changements comportementaux ont également été observés chez la deuxième génération ; ceux-ci étaient moins prononcés dans la troisième génération de souris après une exposition importante *in utero* de la première génération à des doses tératogènes de valproate. Les mécanismes sous-jacents et la pertinence clinique de ces résultats ne sont pas connus.

Dans les études de toxicité à doses répétées, une dégénérescence/atrophie des testicules, une spermatogenèse anormale et une diminution du poids des testicules ont été rapportées chez des rats et des chiens adultes après administration orale de doses de 400 mg/kg/jour et 150 mg/kg/jour, respectivement avec des DSENO associées pour les résultats testiculaires de 270 mg/kg/jour chez les rats adultes et de 90 mg/kg/jour chez les chiens adultes.
Les comparaisons de marge de sécurité basée sur l'ASC extrapolée chez le rat et le chien indiquent qu'il pourrait n'y avoir aucune marge de sécurité.
Chez les rats juvéniles, la diminution du poids des testicules n'a été observée qu'à des doses dépassant la dose maximale tolérée (à partir de 240 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale ou intraveineuse) et sans modification histopathologique associée. Aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été observé aux doses tolérées (jusqu'à 90 mg/kg/jour). Au vu de ces données, les animaux juvéniles n'ont pas été jugés plus susceptibles que les adultes de présenter des troubles testiculaires. La pertinence clinique de ces résultats sur les testicules pour la population pédiatrique demeure inconnue.
Lors d'une étude sur la fertilité chez les rats, l'administration de valproate à des doses allant jusqu'à 350 mg/kg/jour n'a pas altéré les performances de reproduction chez les mâles. Cependant, l'infertilité masculine a été identifiée comme un effet indésirable chez l'Homme (voir les rubriques 4.6 et 4.8).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Depakine 300 mg/ml solution buvable
Arôme d'orange – saccharine sodique – hydroxide de sodium – eau purifiée q.s.p. 1 ml.

Depakine Enteric 300 mg comprimés gastro-résistants
Noyau du comprimé : Povidone K 90 – Silicate de calcium hydraté – Talc - Stéarate de magnésium. Enrobage : Acide méthacrylique et méthacrylate de méthyle polymère – Talc – Diéthylphtalate – Hydroxypropylcellulose – Dioxyde de titane – Acétophtalate de cellulose.

Depakine Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants
Noyau du comprimé : Povidone K90 – Silicate de calcium hydraté – Talc – Stéarate de magnésium. Enrobage : Acide méthacrylique et méthacrylate de méthyle polymère – Talc – Diéthylphtalate – Dioxyde de titane – Hydroxypropylcellulose – Acétophtalate de cellulose. Colorant : Oxyde de fer jaune, Laque aluminique de Jaune de quinoléine (E 104) et Laque aluminique d'Erythrosine (E 127).

Depakine Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée
Noyau du comprimé : Ethylcellulose – Hypromellose 4000 – Silice colloïdale hydratée – Saccharine sodique. Pelliculage : Hypromellose – Polyacrylate 30 % dispersion – Macrogol 6000 – Dioxyde de titane – Talc.

Depakine Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée
Noyau du comprimé : Ethylcellulose – Hypromellose 4000 – Silice colloïdale anhydre – Silice colloïdale hydratée – Saccharine sodique. Pelliculage : Hypromellose – Polyacrylate 30 % – Macrogol 6000 – Dioxyde de titane – Talc.

Depakine I.V. 400 mg/4 ml poudre et solvant pour solution injectable
Eau pour préparations injectables 4 ml.

6.2 Incompatibilités

Depakine I.V.
Si d'autres substances doivent être administrées par infusion, Depakine I.V. doit être administré en utilisant une ligne intraveineuse séparée.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Depakine 300 mg/ml solution buvable : 3 ans

Depakine Enteric 300 mg/500 mg comprimés gastro-résistants : 3 ans

Depakine Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée : 3 ans

Depakine Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée : 3 ans

Depakine I.V. 400 mg poudre et solvant pour solution injectable :
Flacon de poudre non ouvert
3 ans.

Médicament après reconstitution
La stabilité chimique et physique en usage de la solution reconstituée a été établie pour une durée de 24 heures lorsqu'elle est conservée à 25°C en position verticale.
D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si la solution n'est pas administrée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Toute portion inutilisée doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Depakine Chrono comprimés à libération prolongée : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Depakine Solution buvable : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Depakine Enteric comprimés gastro-résistants : à conserver à l'abri de l'humidité, à une température ne dépassant pas 25°C.
Depakine I.V. :
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après la reconstitution et la dilution, voir la rubrique 6.3.
La date de péremption figure sur l'emballage après la mention « EXP. (mois/année) ».

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Depakine Solution buvable : flacon en verre brun (type III) de 60 ml avec pipette pour administration orale en polyétylène avec plongeur gradué en polystyrène et fermeture de sécurité enfant en polyéthylène avec joint en polyéthylène à 300 mg de principe actif par ml.
Depakine Enteric à 300mg : boîte de 100 et 1000 comprimés gastro-résistants.
Depakine Enteric à 500mg : boîte de 20, 60 et 100 comprimés gastro-résistants.
Depakine Chrono 300 mg :
- boîtes de 50 et 100 comprimés sécables à libération prolongée
- flacon avec 50 comprimés sécables à libération prolongée

Depakine Chrono 500 mg :
- boîtes de 50 et 100 comprimés sécables à libération prolongée
- flacon avec 30 comprimés sécables à libération prolongée

Depakine I.V. 400 mg/4 ml poudre et solvant pour solution injectable :
Poudre : flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) avec un joint en aluminium et un capuchon amovible en plastique.
Solvant : ampoule en verre
Étui de 1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon de Depakine I.V. poudre pour solution pour injection intraveineuse ou perfusion est à usage unique.

Le flacon et l'ampoule contiennent un surremplissage qui permet de prélever la quantité indiquée sur l'étiquette :
- Flacon : 415 mg de lyophilisat de valproate de sodium (facteur de déplacement : 8,65 %).
- Ampoule : 4,25 ml d'eau pour solution injectable.

Reconstitution

- Il faut utiliser une seringue graduée pour prélever 3,8 ml d'eau comme solvant pour solution injectable de l'ampoule et l'injecter dans le flacon de lyophilisat.
- Il faut la laisser se dissoudre complètement.
- Le volume total de la solution reconstituée est de 4,15 ml, avec une concentration de 100 mg/ml.
- 4 ml de la solution injectable reconstituée (100 mg/ml) peuvent être prélevés du flacon.

La solution reconstituée est claire et presque incolore.

La compatibilité physico-chimique a été étudiée vis à vis des solutions suivantes :

- chlorure de sodium à 0,9 g pour 100 ml
- glucose à 5 g pour 100 ml
- glucose à 10 g pour 100 ml
- glucose à 20 g pour 100 ml
- glucose à 30 g pour 100 ml
- glucose à 2,55 g + NaCl 0,45 pour 100 ml
- bicarbonate de sodium à 0,14 g pour 100 ml
- trométamol (THAM) à 3,66 g + NaCl à 0,172 g pour 100 ml

à raison d'une dose de 400 mg de Depakine injectable mélangée à 500 ml de chacune des solutions ci-dessus (sauf 250 ml pour le trométamol).

La solution intraveineuse convient à la perfusion dans des récipients en PVC, en polyéthylène ou en verre.

Depakine I.V. doit être reconstituée immédiatement avant utilisation. Les solutions pour perfusion contenant le médicament doivent être utilisées endéans les 24 heures, voir la rubrique 6.3.

Pour des instructions sur l'administration, voir la rubrique 4.2.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél : 02/710.54.00

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DEPAKINE 300 mg/ml solution buvable :
Belgique : BE048316
Luxembourg : 2009030236 - 0029317
DEPAKINE Enteric 300 mg comprimés gastro-résistants :
Belgique : BE092775
Luxembourg : 2009030232 - 0145297
DEPAKINE Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants :
Belgique : BE110932
Luxembourg : 2009030233 - 0029348
DEPAKINE Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée :
Belgique : BE166512 (plaquettes)
Luxembourg : 2009030234 – 0210611 (plaquettes)
DEPAKINE Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée :
Belgique : BE532551 (flacon)
Luxembourg : 2009030234 - 0862234 (flacon)
DEPAKINE Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée :
Belgique : BE166521 (plaquettes)
Luxembourg : 2009030235 – 0210686 - (plaquettes)
DEPAKINE Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée :
Belgique : BE532560 (flacon)
Luxembourg : 2009030235 – 0862248 - (flacon)
DEPAKINE I.V. 400 mg/4ml poudre et solvant pour solution injectable :
Belgique : BE163134
Luxembourg : 2009030238 - 0196069

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation
DEPAKINE 300 mg/ml solution buvable : 08/1970
DEPAKINE Enteric 300 mg comprimés gastro-résistants : 12/1974
DEPAKINE Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants : 07/1978.
DEPAKINE I.V. 400 mg/4 ml poudre et solvant pour solution injectable : 08/1993.
Depakine Chrono 300 mg/500 mg, comprimés à libération prolongée – plaquettes : 09/1994
Depakine Chrono 300 mg/500 mg, comprimés à libération prolongée – flacons : 08/2018

B. Date de dernier renouvellement : 12/12/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/06/2026

Date d'approbation : 06/2026